UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 104

LA GÉNÉTIQUE DU PSORIASIS

THÈSE pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Novembre 1947

PAR

FRANÇOIS CHAVIGNIER

MEMBRES DU JURY ... MM. NANTA, *Président*
GADRAT
DARNAUD } *Assesseurs*
BAZEX
LAPORTE, *Suppléant*

ALBI : Imprimerie-Reliure des Orphelins-Apprentis — 1947

1947

LA GÉNÉTIQUE DU PSORIASIS

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 104

LA GÉNÉTIQUE DU PSORIASIS

THÈSE pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Novembre 1947

PAR

FRANÇOIS CHAVIGNIER

MEMBRES DU JURY ... MM. NANTA, *Président*
GADRAT
DARNAUD } *Assesseurs*
BAZEX
LAPORTE, *Suppléant*

ALBI : Imprimerie-Reliure des Orphelins-Apprentis — 1947

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	CALVET
ASSESSEUR		LEFEBVRE
Doyens honoraires		BARDIER
		GORSE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DALOUS	MM. RISPAL	MM. MOOG	MM. MAURIN
ESCAT	LAFORGUE	MERIEL	RIBAUT
	ARGAUD	CAUBET	SERR

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et psychiatrie	MM.	RISER
Clinique médicale		TAPIE (J.)
		ROQUES
Clinique obstétricale		GARIPUY
Physiologie		SOULA
Clinique chirurgicale du cancer		DUCUING
Physique biologique et médicale		BUGNARD
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques		NANTA
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique		LEFEBVRE
Anatomie		CLERMONT
		VALLOIS
Histoire naturelle		DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL
Pharmacie		CAUJOLLE
Pathologie interne		MOREL
Bactériologie, hygiène et médecine sociale		ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		N...
Clinique des Maladies des Voies urinaires		FABRE (P.)
Matière médicale		VINCENT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		MÉRIEL (P.)
Anatomie pathologique		FABRE (J)
Cliniq. oto-rhino-laryngologique et maxillo-faciale		CALVET
Clinique ophtalmologique		CALMETTES
Chimie biologique		MONNIER (R)
Médecine légale et Médecine du travail		PLANQUES
Histologie et Embryologie		BROUSSY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM.	BAISSET
Obstétrique		GUILHEM
Anatomie		COULOUMA

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Histologie	MM. BIMES, ch. de f.
Anatomie	LAZORTHES
Médecine	GADRAT DARNAUD, GERAUD, DARDENNE LAPORTE (J.),
Chirurgie	VIRENQUE GRIMOUD DIEULAFE, RIEUNAU, DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie	DEODATI
Chimie médicale	VALDIGUIE
Physique médicale	MARQUES,
Pharmacie	COUTURIER
Chimie gén. pharm.	BLANC
Histoire naturelle pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GARIPUY
Cours d'anat. physiol. et pathol. aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie biologique	VALDIGUIE
Chimie pathologique	VALDIGUIE
Chimie minérale	BLANC
Stomatologie	CADENAT
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Microbiologie	BOUISSET
Clinique de la Tuberculose	MOREL (L.) DAMBRIN (P)
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM. BLANC
Médecine du travail et Assurances Sociales	BOUNHOURE
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BOUNHOURE
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-chirurgie	LAZORTHES
Clinique O. R. L.	CLAUX

Secrétaire de la Faculté ..... DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891).

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA MÈRE, A MON PÈRE

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. NANTA

Professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques

Médecin des hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait le grand honneur de présider à la soutenance de cette thèse.

Hommage de gratitude a mon Jury de Thèse :

Monsieur le Professeur GADRAT

à qui je dois le sujet de ce travail.

Monsieur le Professeur DARNAUD

qui m'a facilité la tâche en me fournissant de précieux renseignements.

Monsieur le Docteur BAZEX

Chargé de cours à la Faculté

Monsieur le Professeur LAPORTE

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

AUX MÉDECINS DE L'HOPITAL D'ALBI

A MES CAMARADES D'INTERNAT
A L'HOPITAL D'ALBI

A MES CAMARADES D'ÉTUDES

A MES AMIS

INTRODUCTION

Le psoriasis, dermatose bien connue, tant par sa fréquence que par son individualité clinique si originale, pose depuis toujours un mystérieux problème d'étiologie.

« Arthritide pour Bazin, séborrhéide pour Unna, réaction cutanée pour Brocq, le psoriasis est ensuite considéré tantôt comme une dermatose d'origine métabolique et plus récemment enfin comme une maladie d'origine héréditaire. »

C'est cette hérédité que s'applique à élucider la génopathologie, science nouvelle basée sur les travaux de Mendel et de Nodin, oubliés tant en France qu'à l'étranger jusqu'en 1900. Cette science est exploitée depuis le début du siècle d'abord à l'étranger, en Allemagne surtout, et nouvellement en France où elle a été importée par Touraine et son école, pour ce qui concerne son domaine en dermatologie.

HISTORIQUE

L'hérédité psoriasique, notion ancienne mais imprécise, fut pour la première fois mise en lumière par Hebra et Besnier. Les premiers auteurs qui s'attachèrent à cette idée indiquèrent dans leurs travaux la proportion des formes familiales. C'est seulement après bien des années que cette conception trop simple de l'hérédité fit place, là comme ailleurs, aux théories nouvelles de transmission par les gênes.

L'incidence familiale varie beaucoup avec les auteurs. Shamberg l'étudie chez 592 psoriasiques et la reconnaît dans 13 % des cas seulement, Rosenthal dans 15 %, Jordan dans 16 % sur 150 psoriasiques, Von Heimer dans 17 à 29 %, Romanus dans 8,95 % des cas sur 215 psoriasiques, Nielsen dans 23 %, Niles 24 %, Touraine 24 % chez 40 psoriasiques masculins entre 20 et 45 ans, Der dans 25 à 34 % des cas, Lane et Crawford dans 26,4 % des cas, Wilson 30 %, Poor 31 à 34, 4 %, Furst 36,6 %, Zieler 37 %, Bernhardt 44,2 %, Greenharg, enfin, dit la rencontrer dans 57 % des cas.

Pour mieux préciser cette hérédité, les auteurs ont encore parlé d'incidence en ligne directe, en ligne fraternelle ou en ligne de cousinage. Là encore, si nous considérons le tableau suivant, les résultats sont un peu discordants :

AUTEURS	LIGNE DIRECTE	L. FRATERNELLE	L. COLLATÉRALE
Shamberg	5 %	5,4 %	1,8 %
Lane et Crawford	9,9 %	11,7 %	7,8 %
Romanus	8,3 %	13 %	9 %

Touraine étudie lui aussi les diverses incidences, mais en les rapportant aux psoriasis familiaux seulement. Le tableau suivant permet de comparer ses pourcentages avec ceux des auteurs précédents considérés sous cet angle plus logique.

AUTEURS	LIGNE DIRECTE	L. FRATERNELLE	L. COLLATÉRALE
Shamberg	38,4 %	40 %	14 %
Lane et Crawford	37,5 %	44,3 %	29,5 %
Romanus	59,4 %	66,4 %	35,1 %

Beaucoup d'observations ne s'étendent qu'à deux ou trois générations : contrairement à la mouche drosophile ou au petit pois, l'homme se reproduit lentement. D'autre part, les vivants ont oublié que tel de leur ascendant, même proche, présentait un psoriasis. Ce sont là toutes les difficultés de la génétique humaine. Il n'est cependant pas rare de trouver des observations plus vastes (Mac Fiensa, Krauss, Oppenheim, Richter, Mayr, etc...) Parmi les plus importantes, Touraine signale celles de Furst (9 et 11 cas sur 4 générations), de Von Heiner (8 sur 4 générations) (12 sur 5), Mareux (13 sur 4 générations), Engmann (14 sur 3 générations), Touraine (7 cas sur 4 générations, 14 sur 5 générations).

La génétique proprement dite du psoriasis est d'abord étudiée en Allemagne. Engmann en 1913, Hoffman en 1921, Jordan en 1922 essaient, mais en vain, de trouver la loi de transmission par les gênes.

Furst, en 1927, rejette l'hypothèse de récessivité ; en effet, sur 66 observations, il remarque qu'aucun cas de psoriasis ne comporte de consanguinité parentale. Faisant abstraction des très nombreux cas où l'on ne trouve rien dans l'hérédité, il semble être le premier à énoncer que, dans **les cas fami-**

liaux, le psoriasis paraît se transmettre en dominance : l'union d'un hétérozygote avec un sujet normal, cas le plus banal, donne un sujet malade sur deux.

Son opinion est confirmée par la plupart des auteurs qui suivent, et plus particulièrement par Richter et Oder en 1935, Von Heiner en 1936, Lindemberg en 1937 et, en France, par Touraine, dès 1940.

Tous s'accordent pour reconnaître que cette dominance n'est pas régulière. Très souvent un maillon manque à la chaîne : ainsi, un grand-père a un psoriasis, son fils est indemne, mais sa petite-fille en est atteinte à nouveau. Le fils est un conducteur, il transmet la maladie sans en être atteint. Les conducteurs sont assez nombreux. Touraine en trouve dans 10 familles sur 32. Il dénombre dans l'ensemble de ces familles 172 psoriasiques, dont 30 parentaux et 142 filiaux ; dans les générations filiales il y a encore 27 conducteurs et 190 sujets normaux, si bien que dans cette lignée, le rapport :

$$\frac{\text{sujets normaux}}{\text{psoriasis + conducteurs}} = \frac{190}{169}$$

est de 1,2. Le même auteur, dans une statistique plus récente, portant sur 44 familles, totalise 202 psoriasis, dont 41 parentaux et 161 filiaux.

La lignée filiale se complète de 28 conducteurs et 212 sujets normaux. Le rapport :

$$\frac{\text{sujets normaux}}{\text{psoriasis + conducteurs}} = \frac{212}{189} = 1{,}12$$

est toujours très voisin du rapport $\frac{1}{1}$ escompté par la loi mendélienne en cas de dominance lors de l'union d'un hétérozygote avec un sujet normal.

D'autre part, Cokayne remarque que les observations peuvent se classer en deux groupes : dans le premier (Furst, Leven, Paterson...) on ne trouve pas de conducteurs et le nombre des psoriasiques et des sujets normaux est sensiblement identique : 37 contre 36. Dans le second (Von Heiner,

Mareux, Bray), la présence de conducteurs fait qu'il y a moins de psoriasiques que de sujets d'apparence normale, 44 pour 89, mais, si l'on ajoute les conducteurs aux psoriasiques, sujets normaux et anormaux sont à peu près en même nombre : il s'agirait ici d'une dominance irrégulière en apparence seulement.

Une autre difficulté vient de ce que, en dominance, le nombre d'hommes et de femmes atteints devrait être sensiblement égal, or, il n'en est rien. Nielsen trouve 60 hommes pour 40 femmes, Audry 3 hommes pour 1 femme, Shamberg compte 281 hommes pour 244 femmes, Bernhardt, en Pologne, voit plus de femmes que d'hommes. Cokayne cite 60 hommes pour 40 femmes et Touraine 59 hommes pour 40 femmes. L'ensemble donne une moyenne de 60 hommes pour 40 femmes, prédominance masculine bien faible pour penser que l'hérédité vient d'un gêne situé dans le chromosome X. Cokayne a le premier remarqué que dans les familles sans conducteurs, il y a approximativement autant de psoriasis féminins que masculins et, au contraire, dans les familles avec conducteurs, il y a beaucoup plus de conducteurs féminins que masculins, soit 19 femmes et 9 hommes. Si bien que la somme : hommes psoriasiques + conducteurs, égale sensiblement : femmes psoriasiques + conductrices. Touraine confirme cette hypothèse et trouve 18 conductrices pour 9 conducteurs. La loi de dominance n'est donc pas mise en échec par la question des sexes, l'irrégularité n'est qu'apparente. Par contre personne n'explique, pour les cas non familiaux, la prédominance des hommes et l'apparition de ces cas isolés.

Une autre preuve est apportée par l'étude de la descendance d'un homozygote. Dans ce cas tous les enfants sont atteints. Von Heiner cite deux observations : dans la première 4 enfants sur 4 sont atteints, dans la seconde il y a 3 psoriasiques et 1 conducteur. Touraine trouve, sur 6 enfants, 5 psoriasiques et 1 conducteur.

L'étude des jumeaux uniovulaires, selon la méthode de Siemens, montre bien la réalité de la dominance :

Touraine cite l'observation de Siemens : 4 paires de jumeaux dont 3 concordances ; de Von Verschner : 1 paire, 1 discordance due à ce que l'un des jumeaux ne présentait qu'une forme abortive, l'observation de Mayr et Vohwinkel : concor-

dances avec poussées au même moment, et enfin Hoede : 7 concordances et 3 discordances chez 10 paires de jumeaux uniovulaires pour 1 concordance et 7 discordances chez 8 paires de jumeaux biovulaires.

Une nouvelles confirmation est apportée par Œtter et Grünz qui ont noté la fréquence d'une même localisation chez les membres d'une même famille. Hoffman en 1921 et Von Heiner en 1937 ont signalé des localisations rares en général et se répétant justement dans une même parenté.

Dans ces observations familiales, la notion de transmission par les gênes a été critiquée principalement par Mareux. Il explique ces cas par une hérédité infectieuse, analogue à celle de la syphilis, c'est-à-dire hérédité au vieux sens du mot, où les gênes ne joueraient aucun rôle. Récemment Higoumenakis, en 1939, a nié toute hérédité infectieuse ou génétique. Il s'agirait d'après lui d'une fausse apparence due à une contagion microbienne entre individus d'une même famille.

Mais Touraine réfute cette proposition : en effet, bien souvent, le psoriasis atteint des parents très éloignés, s'ignorant ou vivant séparément. A l'inverse, innombrables sont les cas isolés dans des familles où les contacts sont pourtant journaliers. Déjà, en 1938, Dusan J. et Bonnet rapportaient le cas de trois sœurs, âgées de 13, 11 et 6 ans, couchant dans le même lit et dont les deux aînées avaient présenté en même temps un psoriasis. Ils croyaient pouvoir nier la théorie infectieuse en montrant que la plus jeune, maladive, donc la plus exposée à l'infection, était indemne.

La théorie infectieuse paraissant écartée, il faut encore résoudre deux problèmes pour accepter l'hypothèse génétique :

1° Quelle est la signification génétique des conducteurs et des cas isolés ?

2° Explication de la corrélation du psoriasis avec d'autres caractères morbides.

Touraine, en 1942 et 1944, a eu le mérite de montrer le premier que ces deux questions s ramènent peut-être à une seule : quelle est la nature du psoriasis ?

Auparavant, Cokayne avait, en 1933, essayé de répondre à la première question en expliquant le psoriasis par deux facteurs, l'un déterminant, l'autre conditionnel, qui resteraient conjugés dans les familles sans conducteurs, donnant l'illusion d'un gêne unique par linkage ; ces mêmes gênes se retrouveraient séparés chez les ascendants des psoriasis isolés. Voilà une hypothèse ingénieuse ! Touraine ne la nie pas mais en propose une qui lui semble meilleure parce qu'elle montre la nature du psoriasis.

Déjà Niles, en 1931, puis Jansion et Mareux, soutiennent la vieille théorie de Samberger et Bettmann : c'est une diathèse parakératosique comportant des troubles métaboliques, endocriniens et nerveux. Ils pensent que cette diathèse est héréditaire et dominante, mais il s'agit seulement d'une hérédité de prédisposition à la parakératose. (Frenzel croit à une hérédité de fragilité ectodermique qui favoriserait le microbisme cutané, véritable agent du psoriasis). Elle s'apparenterait à d'autres prédispositions héréditaires et dominantes : état allergique, hypercholestérinémie, séborrhée, et justifierait les nombreux cas familiaux, la fréquence des conducteurs.

Mais Touraine, en 1942, rejette cette hypothèse microbienne : elle n'explique pas les cas isolés, ne tient pas compte de la résistance des psoriasiques aux infections, ni de la relation de la maladie avec des affections non microbiennes. C'est justement cette dernière relation, qui, pour Touraine, éclaire tout le problème par une transmission héréditaire d'un ensemble d'anomalies faisant partie d'une chaîne par linkage. Ces parentés pathologiques, déjà connues, n'avaient pourtant pas été notées auparavant dans les études de génétique du psoriasis.

La plus importante est le diabète. On savait déjà combien la glycosurie spontanée est fréquente chez les psoriasiques (Gross, Louste, Strauss, Grube, Polotebnoff). En 1940, Incedayi et Ottenstein le signalent à nouveau et trouvent une glycémie à 1 gr. 25 chez 46 % des psoriasiques. Negelsmidt note une glycosurie alimentaire chez 8 psoriasiques sur 25.

Le traitement insulinique, inspiré par la théorie du psoriasis diathèse parakératosique avec troubles glandulaires, semble améliorer les psoriasiques. En 1924, Shamberg a vu deux ou trois associations de diabète et psoriasis. Ravaut,

P. Bith et Ducourtioux, en 1925, signalent un psoriasique, fils et petit-fils de diabétique, guéri par l'insuline. En 1928, Lartat-Jacob cite trois arbres généalogiques de psoriasis où l'on trouve des diabétiques dans les deux générations précédentes. En 1938, Mayr signale une dominance régulière, s'étendant sur cinq générations, entre le diabète et le psoriasis, les conducteurs y étaient tous diabétiques. En 1942, Touraine admet cette hypothèse et pense que psoriasis et diabète sont deux affections constitutionnelles assez près l'une de l'autre dans la série linéaire des facteurs d'un même chromosome, pour pouvoir entrer en linkage et former une chaîne : il en présente 13 observations en 1946.

Touraine range aussi dans cette chaîne le rhumatisme chronique. La notion du psoriasis arthropathique, quoique diversement appréciée, est fort ancienne. Besnier trouve cinq psoriasis arthropathiques sur 100, Balzer et Burnier 1 à 3 %, Touraine 8 sur 33, Costes, en 1945, en note 5 sur 23. Mais Romanus, la même année, relève un pourcentage de 1,4 hommes et 4,1 femmes et doute qu'il y ait une relation entre le psoriasis et le rhumatisme car, sur 100 hospitalisés indifférents, il rencontre 2,8 % d'hommes et 5,3 % de femmes rhumatisants. Cependant, déjà, en 1935, Richter présente une observation où en 5 générations on trouve 5 psoriasis dont 3 arthropathiques et 5 rhumatisants chroniques. Parkes, Weber, Shreker, Stefaneti apportent d'autres observations. Pautrier et Mademoiselle Ulmo remarquent que souvent le rhumatisme précède le psoriasis de plusieurs années, et Hulstrung, que ces deux affections peuvent alterner leurs poussées chez un même malade. En 1942, Touraine intègre donc le rhumatisme dans la chaîne du psoriasis et, en 1944, il présente 33 observations ; 15 possèdent des rhumatisants dans leur famille, 8 sont à la fois rhumatisants et psoriasiques.

Dans cette chaîne rentrent encore, d'après Touraine :

1° Des troubles encore mal connus du métabolisme se manifestant par des modifications de la lipémie et de la cholestérinémie (Pulaz et Rosner). Récemment, Lévy-Franckel a trouvé le cholesterol augmenté dans 5 cas sur 10.

2° L'eczéma et l'ichtyose (Bettmann).

3° La migraine, l'asthme (Paterson).

4° Des troubles endocriniens, insuffisance ovarienne, thyroïdienne, hypohysaire, thymique (Spillmann).

5° Le groupe sanguin O (Pœhlmann, Dujarric de la Rivière). Nardelli, en 1928, trouve 54 % de psoriasis du groupe O alors que la proportion habituelle est de 41,5 %.

Au contraire, Costes, en 1945, se base sur des travaux postérieurs pour rattacher à la chaîne le groupe III, représentant normalement 11 % des individus, alors que Strazinski en relève 18,5 % chez les psoriasiques et Winter 57,9 %. Shulmann et Ferrabouc, en 1931, concluent que le groupe III est prédisposé au psoriasis.

6° Une résistance remarquable vis-à-vis des pyococcies, la rareté des tuberculoses évolutives et même l'éventuelle résistance (à vrai dire discutée) des malades vis-à-vis de la syphilis, et la constitution pychnique de Krechtner.

Quoiqu'il en soit, cette chaîne, pour Touraine, explique les conducteurs et affirme la loi de dominance. Elle fait ressortir les relations du psoriasis avec les autres anomalies qui peuvent, soit se transmettre en bloc, soit se séparer par crossing-over et alterner. Ainsi, les cas isolés apparaissent bien moins nombreux si l'on considère les différentes affections de la chaîne que ces sujets ou leurs ascendants ont pu présenter.

Touraine, en 1944-45, a légèrement modifié cette conception de 1942 : tout en conservant l'hypothèse de cette vaste chaîne il fait du psoriasis, du diabète et du rhumatisme une « monogénie plurifonctionnelle », c'est-à-dire la manifestation d'une lésion d'un même gène s'extériorisant sous des aspects différents. Ces anomalies, considérées entre elles, sont des « allodromes » et leur ensemble forme une « polyphénie ». Cependant l'année suivante l'auteur parle seulement de chaîne et semble abandonner la conception de monogénie.

Notons enfin une importante monographie de Romanus d'Upsal, en 1945 : « Psoriasis from a prognostic and hereditary point of view » qui admet la dominance mais ne mentionne pas le diabète et nie tout rapport entre psoriasis et rhumatisme.

Ce dernier auteur et Touraine expliquent les cas isolés et les conducteurs par une pénétrance faible du gène anormal, la notion de pénétrance (Timofeeff-Ressovsky, 1925) caractérisant le degré de force avec lequel un gène est capable

de s'extérioriser dans le phénotype, ou encore la fréquence des manifestations. La pénétrance est exprimée par le pourcentage, parmi les individus supposés à génotypes anormaux. des sujets présentant un phénotype anormal. Romanus dit que le psoriasis se transmet en dominance et que sa pénétrance est de 18 %, soit, sur 100 hétérozygotes à génotype de psoriasique, 18 à phénotype correspondant.

La façon de calculer la pénétrance est la suivante : un caractère dominant se retrouve chez tous les hétérozygotes d'une fratrie, soit la moitié des membres de cette fratrie. Romanus relève 10 psoriasiques sur 200 sujets de diverses fratries, soit une incidence de 9 %, et évalue donc la pénétrance à 18 %.

La notion d'hérédité du psoriasis, nous venons de le voir, a été bien précisée depuis une quinzaine d'années mais aucune opinion cependant ne rallie l'unanimité.

Les uns nient toute hérédité : les psoriasis familiaux seraient dûs à une contagion microbienne.

Les autres, tout en affirmant que le psoriasis se transmet en dominance, présentent des thèses fort divergentes :

Cokayne voit chez un psoriasique la rencontre de deux gênes, le premier portant l'hérédité morbide, le second conditionnant son extériorisation.

D'après Mareux, ce qui s'hérite c'est une diathèse complexe comportant la prédisposition à la parakératose. Cette diathèse est la condition d'apparition du psoriasis mais n'en est pas la vraie cause. Cette dernière est extérieure au sujet, elle est microbienne, traumatique, métabolique, etc...

Pour Touraine enfin, le psoriasis est dû à l'anomalie d'un gêne comme, d'ailleurs, les affections qui l'accompagnent si fréquemment.

OBSERVATIONS

Nous apportons 122 observations : 54 femmes et 68 hommes, 9 femmes et 6 hommes ne peuvent rien dire sur leurs ascendants, il reste donc 107 observations exploitant les arbres généalogiques de 45 femmes et de 62 hommes.

82 observations montrent des cas de psoriasis isolés, cependant 5 de ces observations font ressortir nettement des ascendants diabétiques ou rhumatisants, nous les étudierons à part, ce qui porte à 30 le nombre d'observations que nous examinerons en détail.

Notons auparavant que ces 122 psoriasiques n'avaient pas de tuberculose cliniquement évidente, par contre 6 étaient traités pour syphilis acquise et 7 nous semblaient hérédo-syphilitiques.

Nous n'avons noté aucune autre dermatose coexistante.

Trois psoriasiques sur les 7 que nous avons vus à l'hôpital d'Albi avaient une glycémie au-dessus de 1 gr. 25, le traitement insulinique n'a d'ailleurs donné aucun résultat.

Nous n'avons pas recherché la cholestérolémie ni la lipémie, mais nous avons noté qu'un psoriasique, atteint d'un cancer de la vésicule biliaire, souffrait depuis plus de 10 ans de coliques hépatiques, une de ses sœurs (elle n'avait pas de psoriasis) était morte de ce même cancer et avait présenté aussi des coliques hépatiques.

Sur ces 122 observations, nous trouvons seulement 8 psoriasis arthropathiques (infiniment moins que Messieurs Touraine et Costes) et 54 rhumatismes chroniques, sur les 2.000 personnes qui composent les familles de 107 psoriasiques.

Un psoriasique présentait de l'asthme, 4 autres avaient des ascendants asthmatiques. Un psoriasique faisait de graves accidents d'intolérance au venin d'abeille.

L'étude des cas familiaux est faite selon le schéma de Costes :

Psoriasis :

Diabète :

Psoriasis + diabète :

Rhumatisme chronique :

Un signe d'interrogation signifie que l'on ne sait rien sur la personne.

Nous n'avons pas figuré sur les arbres généalogiques les nombreux sujets qui n'ont aucun intérêt dans la discussion de la loi de dominance. Nous avons aussi omis les sujets non psoriasiques de moins de 20 ans, ils fausseraient la statistique étant donné l'âge moyen d'apparition qui est de 20 ans. De même, seuls sont notés les rhumatismes chroniques apparus à moins de 50 ans.

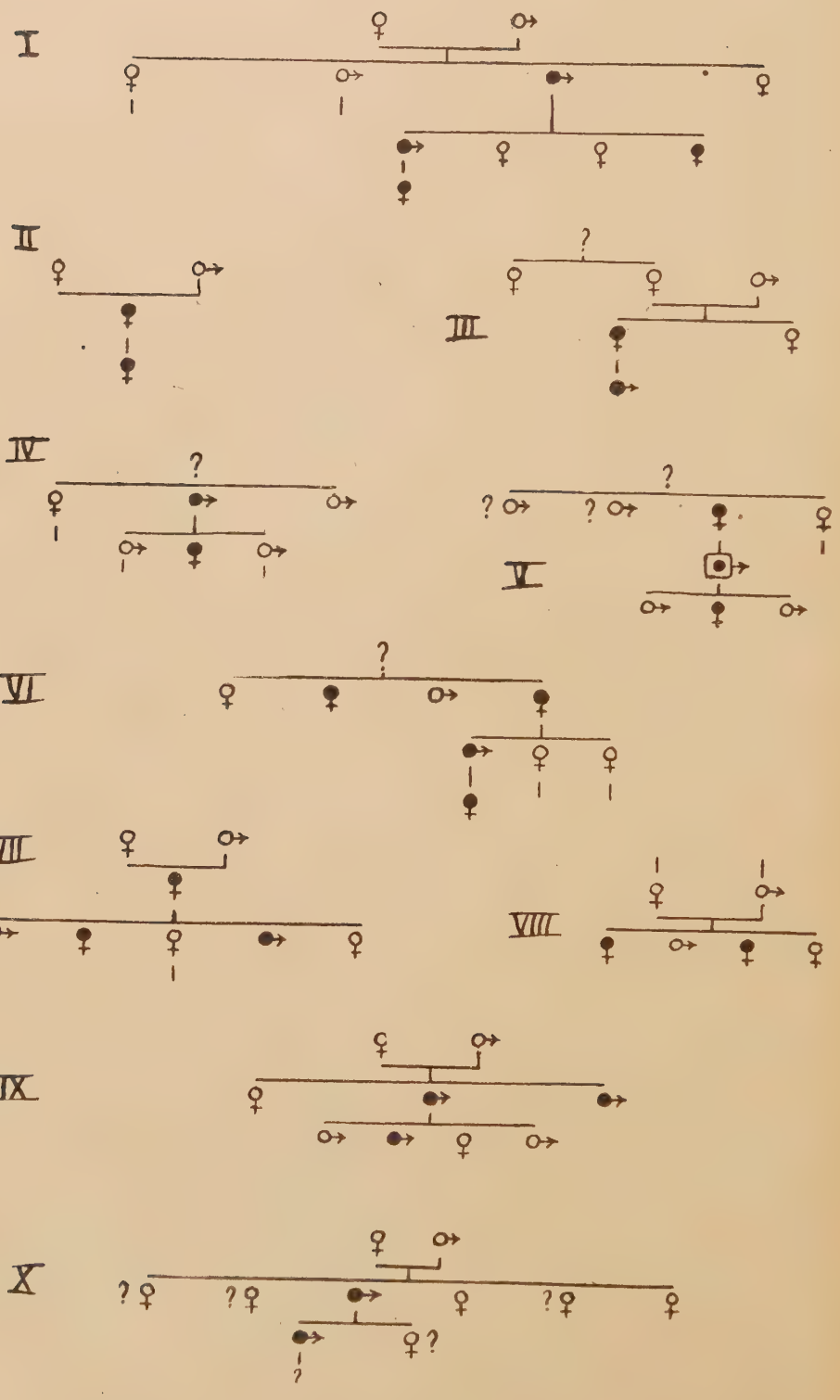
Nous classons les observations en 3 groupes :

Psoriasis sans conducteurs.

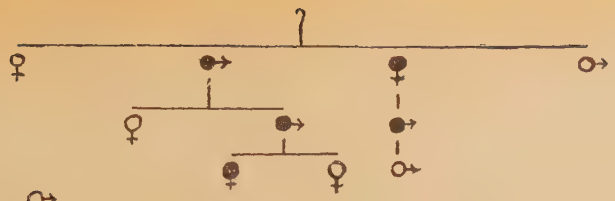
Psoriasis avec conducteurs.

Psoriasis isolés ayant dans leur parenté des diabétiques ou rhumatisants.

Familles sans conducteurs



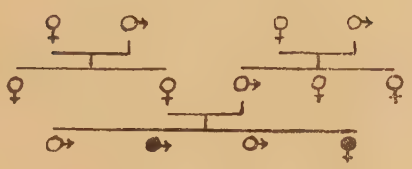
XI



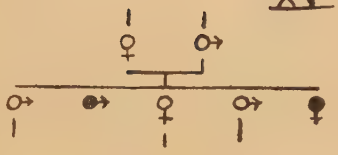
XII

XIII

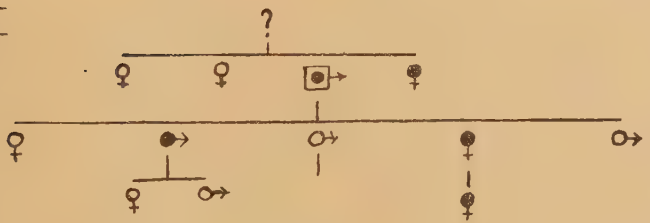
XIV



XV

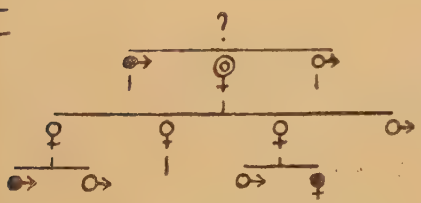


XVI

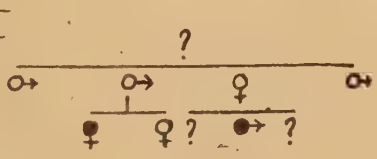


Familles avec conducteurs

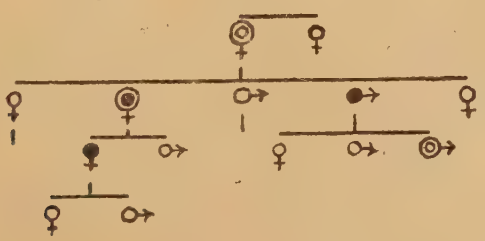
I

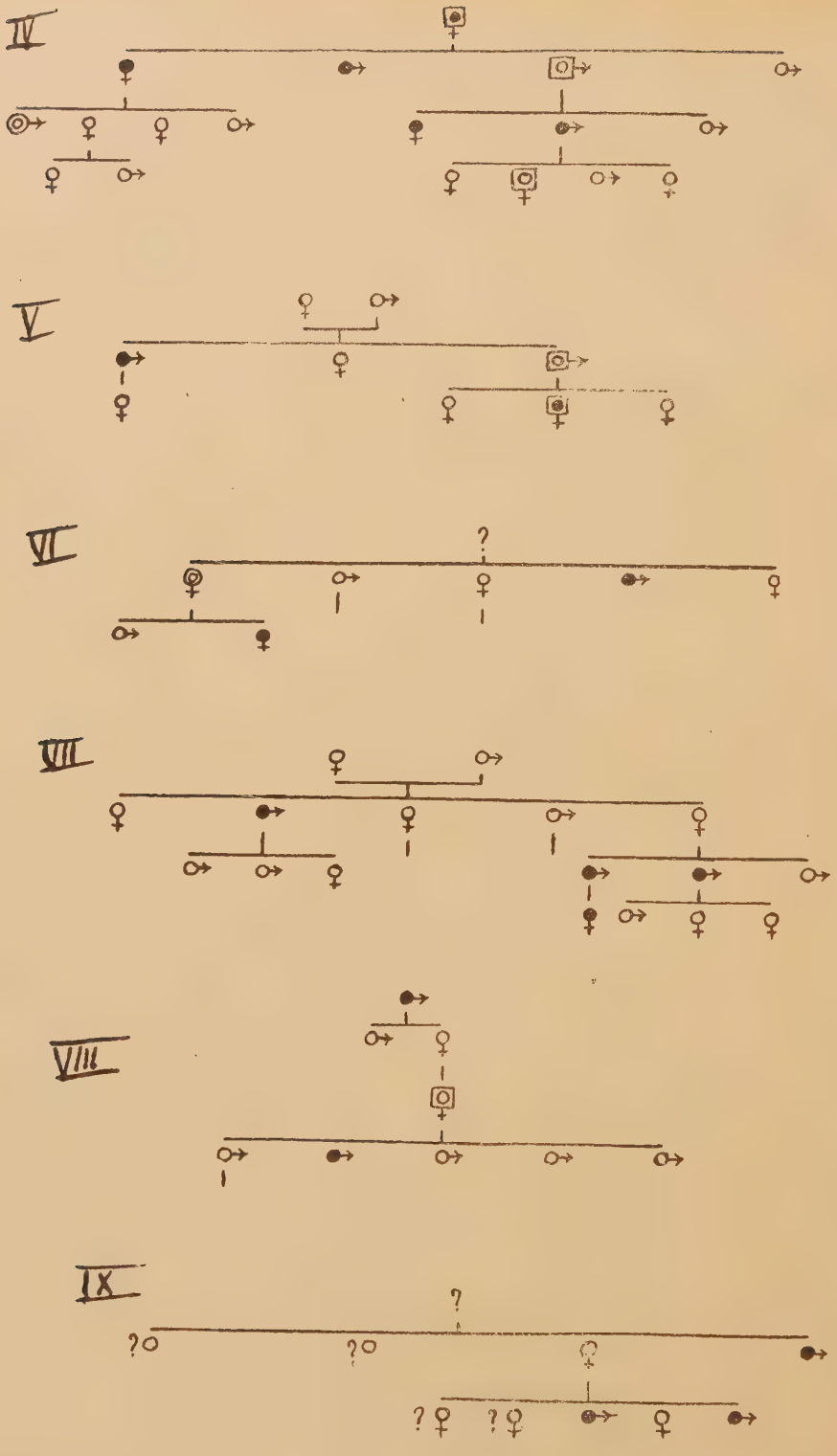


III



II



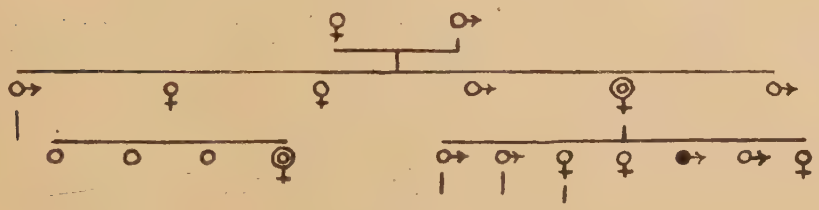

IV
V
VI
?
VII
VIII
IX
?
?
?
?
?

Familles à psoriasis isolés

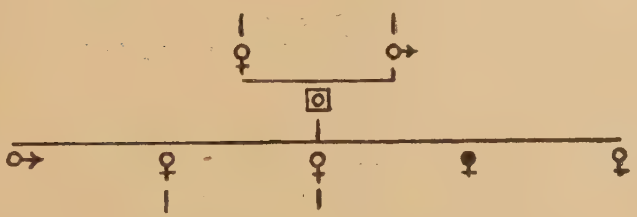
I

II

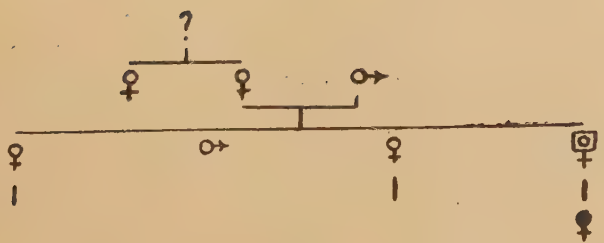
III



IV



V



a) Familles sans conducteurs - 16 observations

I. — **B... Marie-Louise, 23 ans.**

Première poussée à 16 ans — psoriasis en médaillon. — Son père a eu du psoriasis à 16 ans. (Coudes, genoux, sacrum), son frère à 20 ans (coudes, genoux) ; 2 sœurs sont indemnes ; grands-parents et oncles paternels : r. a. s. Sa nièce de 13 ans a eu du psoriasis 1 mois après les premières règles.

II. — **C... Juliette, 13 ans et demi.**

A 6 ans, a du psoriasis (coudes, jambes). Sa mère a eu du psoriasis à 16 ans (localisation très exactement identique à celle de sa fille), son psoriasis avait régressé pendant sa grossesse ; grands-parents maternels : r. a. s.

III. — **D. P.**

Psoriasis à 16 ans — cholestérolémie 1 gr. 80, azotémie 0 gr. 27, glycémie 1 gr. 11. — Mère : r. à. s. Tante maternelle a des coliques hépatiques et de l'asthme. Père artérioscléreux décédé à 70 ans ; a une sœur ayant un goître banal ; grands-parents maternels : r. à. s. ; grands-parents paternels asthmatiques. Son fils de 21 ans présente un psoriasis en gouttes.

IV. — **P... Mireille, 62 ans.**

Depuis 41 ans elle a du psoriasis en gouttes (6 ans avant la ménopause), a eu 4 enfants morts en bas-âge, syphilis probable. Père psoriasique à 20 ans, asthmatique à 14 ans, mort d'asystolie à 63 ans ; deux frères indemnes ont des enfants ; ne sait rien sur ses grands-parents.

V. — **P... Carmen, 18 ans.**

A 18 ans psoriasis (coudes, genoux, sacrum). Père psoriasis arthropathique. Deux frères indemnes. Grand-mère paternelle psoriasique.

VI. — **S... Paule, 21 ans.**

Psoriasis (coudes, genoux, sacrum). Père psoriasique. Deux tantes paternelles indemnes ; grand-mère paternelle avait un psoriasis qui avait régressé à la ménopause. Une sœur de sa grand-mère était psoriasique.

VII. — **T... Jeanne, 28 ans.**

Psoriasis à 17 ans (gros placards très épais). Sa mère, psoriasique à 16 ans (coudes, genoux) ; frère psoriasique à 21 ans en même temps qu'elle. Frère psoriasique à 19 ans ; grands-parents et 2 sœurs indemnes.

VIII. — **O... Hélène, 24 ans.**

Psoriasis à 13 ans, syphilis primaire à 23 ans. Père asthmatique (?). Une sœur psoriasique à 20 ans ; un frère et une sœur indemnes ; grands-parents, r. à. s.

IX. — **A... Philippe, 30 ans.**

Psoriasis à 30 ans (petit placards aux coudes). Père psoriasique à 35 ans (coudes, genoux, sacrum) ; 2 frères et 1 sœur indemnes ; un oncle tué à la guerre avait un psoriasis ; grands-parents, r. à. s.

X. — **A... Emile, 71 ans.**

Psoriasis à 18 ans. Il est très prurigineux et touche les plis sous-mammaires et les aînes. Parents : r. à. s. A 3 sœurs qu'il ne connaît pas. 2 frères : r. à. s.. A un fils de 48 ans qu'il n'a pas vu depuis 30 ans, mais il sait qu'il a un psoriasis interverti comme lui, depuis 25 ans. A une fille de 30 ans qu'il n'a jamais vue. A des petits-fils qui ont plus de 20 ans, mais il n'en a jamais entendu parler.

XI. — **B. Jean, 41 ans.**

Psoriasis à 31 ans (médaillons sur tout le corps). Mère psoriasique à 19 ans (coudes, genoux). Oncle maternel psoriasique vers 25 ans, sur les membres. 2 tantes maternelles indemnes. Cousin germain a un psoriasis à 22 ans, la sœur de celui-ci n'est pas atteinte et a des enfants nor-

maux ; ce même cousin a une fille sur deux qui a du psoriasis. Lui-même a une fille qui n'est pas atteinte.

XII. — **G... Jean, 29 ans.**

Psoriasis à 27 ans (coudes, genoux, sacrum), syphilis primaire à 29 ans. La mère a un psoriasis ; 1 frère psoriasique à 17 ans ; 1 frère, 1 sœur, grands-parents, r. à. s.

XIII. — **M... E., 32 ans.**

Psoriasis en gouttes à 28 ans. Père mort d'accident avait un psoriasis ; la mère a un eczéma depuis l'âge de 10 ans ; 1 frère et 2 sœurs indemnes. Ne sait rien sur ses grands-parents.

XIV. — **P... Alban, 43 ans.**

Psoriasis à 25 ans. Père asthmatique. Sœur psoriasique à 21 ans. 1 sœur et 2 frères indemnes.

XV. — **P... Pierre, 22 ans.**

Psoriasis à 18 ans (coudes, genoux, sacrum). Parents : r. à. s. Grands-parents : r. à. s. Cousins, oncles, tantes : r. à. s. 1 sœur psoriasique à 9 ans ; 2 frères indemnes.

XVI — **U... Benjamin, 61 ans.**

Psoriasis à 14 ans. Père psoriasique à 19 ans et rhumatisant. Tante paternelle psoriasique. 1 sœur psoriasique a sa fille atteinte. 2 tantes paternelles normales. 1 fille et 1 fils normaux.

Soit 16 observations comptant dans les fratries des divers tableaux 47 psoriasiques et 50 sujets normaux ; d'autre part, parmi les psoriasiques, il y a 22 femmes et 25 hommes, prédominance masculine insignifiante justifiant l'opinion de Cokayne.

Dans ce groupe d'observations, la loi de transmission héréditaire paraît être la dominance simple régulière, sans liaison avec le sexe.

Les observations II et X montrent des localisations identiques, particulièrement l'observation X qui étudie 2 psoriasis intervertis.

b) Familles avec conducteurs - 9 observations

Arbitrairement, sont considérés comme conducteurs, les ascendants ou descendants directs des psoriasiques ayant un diabète ou une polyarthrite déformante.

I. — A... Félicie, 12 ans.

Psoriasis à 12 ans, petites plaques aux coudes et au sacrum, glycémie normale, la grand-mère maternelle est vivante et diabétique, la mère et la tante maternelle ont une glycémie normale ; cette tante a un fils psoriasique depuis l'âge de 17 ans ; un frère de la grand-mère avait un psoriasis.

— Une conductrice diabétique.

— Deux conductrices normales.

II. — I... Jeanne, 40 ans.

Psoriasis verruqueux des deux avant-bras à 33 ans. Sa mère diabétique floride, avait un psoriasis aux coudes, genoux et dos depuis l'âge de 15 ans. Sa grand-mère est morte à 37 ans de diabète, elle n'avait pas de psoriasis. Un oncle maternel est psoriasique depuis l'âge de 18 ans ; il a un fils diabétique.

Cette observation ne présente pas de conducteurs évidents mais seulement :

— A l'origine : un diabétique.

— Une psoriasique diabétique.

— Un diabétique, fils de psoriasique, petit-fils de diabétique.

Nous aurions pu, avec autant de logique, la classer dans le premier groupe d'observations ; mais ici elle nous est plus commode pour étudier les rapports du psoriasis avec le diabète.

III. — Mlle G., 25 ans.

Le psoriasis apparaît avec les premières règles à 11 ans. Sa mère a un rhumatisme chronique déformant depuis l'âge de 40 ans. Sa grand-mère maternelle était diabétique. Un cousin germain du côté paternel présente un psoriasis.

L'hérédité psoriasique vient du côté paternel, aussi nous avons :

— Une conductrice et un conducteurs sains.

IV. — **Mme M., 57 ans, femme de médecin.**

Psoriasis à 25 ans ; son père souffrait d'un rhumatisme chronique depuis l'âge de 25 ans. Sa grand-mère paternelle avait un psoriasis arthropathique. Son frère présente un psoriasis depuis l'âge de 20 ans. Un oncle paternel a aussi un psoriasis, ainsi qu'une tante paternelle, celle-ci ayant un fils diabétique mort de son diabète vers 20 ans. Son frère a une fille rhumatisante chronique.

— Un psoriasis arthropathique.

— Un conducteur rhumatisant.

— Un diabétique et une rhumatisante.

V. — **R... Maria, 43 ans.**

Psoriasis arthropathique à 28 ans. Deux sœurs normales. Père rhumatisant chronique depuis l'âge de 30 ans. Un oncle paternel psoriasique. Grands-parents normaux.

— Un conducteur rhumatisant.

VI. — **V... Monique, 13 ans.**

Psoriasis à 12 ans. Sa mère diabétique est morte à la suite d'une otite. Un oncle paternel a un psoriasis. Aucuns renseignements sur les grands-parents.

— Une conductrice diabétique.

VII. — **F... Guillaume, 50 ans.**

Psoriasis à 20 ans ; sa mère, d'apparence normale, a un frère psoriasique. Son frère a un psoriasis depuis l'âge de 20 ans. Il a une fille unique qui présente un psoriasis.

— Une conductrice normale.

VIII. — P., 23 ans.

Psoriasis à 12 ans, touchant coudes, genoux, sacrum. Sa mère est rhumatisante chronique depuis l'âge de 30 ans et est

syphilitique. La grand-mère maternelle a été internée à l'âge de 30 ans. L'arrière grand-mère avait un psoriasis.

— Une conductrice rhumatisante.

— Une conductrice démente.

IX. — **R... Ramon, 35 ans.**

Psoriasis à 23 ans, syphilis primaire deux ans plus tard. Sa mère, qui ne présente rien, avait un frère atteint de psoriasis. Lui-même a un frère psoriasique depuis l'âge de 27 ans.

— Une conductrice normale.

Sur ces 9 observations on compte 49 sujets normaux et 42 psoriasiques et conducteurs répartis dans les fratries entachées d'un psoriasique ou d'un conducteur et dans les fratries issues d'un ascendant taré.

Le rapport :

$$\frac{\text{sujets normaux}}{\text{psoriasis + conducteurs}} = 1{,}16$$

assez peu différent de 1.

Il y a 9 femmes et 15 hommes psoriasiques, 10 conductrices et 6 conducteurs, ce qui donne un total de 19 femmes pour 21 hommes, soit presque autant de femmes que d'hommes. La loi de dominance peut donc s'appliquer, puisque le rapport :

$$\frac{\text{sujets normaux}}{\text{sujets anormaux}}$$

est proche de 1, et que femmes et hommes atteints sont en nombre sensiblement égal.

Remarquons que nous avons pris arbitrairement comme conducteurs 1 femme diabétique, une femme rhumatisante chronique et 2 hommes diabétiques, ce qui ne change pas l'équilibre des sexes et ce qui change fort peu le rapport :

$$\frac{\text{sujets normaux}}{\text{sujets anormaux}}$$

Nous avons ainsi augmenté le nombre des conducteurs, mais nous pensons que quelques sujets présumés normaux se révèleront, par leur descendance, être des conducteurs, ce qui, en fin de compte, ne fausse pas notre façon de compter et permet d'étudier diabétiques et rhumatisants, comme le fait M. Touraine.

Sur 16 conducteurs, ou soit disant tels, nous trouvons 7 conducteurs à apparence normale, 2 conducteurs diabétiques, 3 conducteurs rhumatisants, 3 diabétiques et 1 rhumatisant, et, sur 26 psoriasiques, 1 diabétique et 1 rhumatisant.

c) Familles présentant un psoriasis isolé, et dans les ascendants directs, des diabétiques ou des rhumatisants

I. — Mme A., 45 ans.

Psoriasis à l'âge de 16 ans ne touchant que les coudes, ostéomyélite chronique depuis l'âge de 13 ans, glycémie à 1 gr. 25. L'insuline, la pénicilline, une intervention chirurgicale ont amélioré l'ostémyélite, ramené la glycémie à la normale, mais n'ont eu aucun effet sur le psoriasis. Sa mère et son grand-père maternel étaient diabétiques.

II. — C... Jean, 21 ans.

Psoriasis à l'âge de 15 ans. Sa mère a des migraines et du rhume des foins. Son père, alors qu'il paraissait en bonne santé, est décédé subitement, cause inconnue. Il a une tante diabétique. Son grand-père paternel est rhumatisant chronique.

III. — P... François.

Petits placards revenant tous les printemps aux coudes, aux genoux et au thorax. Il a 6 frères et sœurs pour lesquels il n'y a rien à signaler. Sa mère est diabétique, une cousine germaine du côté maternel avait un diabète grave et est morte à 23 ans. Grands-parents, rien à signaler.

IV. — **B... Juliette, 25 ans.**

Psoriasis généralisé, très circiné, apparu à la suite d'un accouchement. Son père, âgé de 50 ans, a du rhumatisme chronique depuis une dizaine d'années.

V. — **C... Odette, 15 ans.**

Psoriasis depuis cinq ans au cuir chevelu.
Sa mère a du rhumatisme depuis l'âge de 35 ans.

Ces 5 observations nous donnent 32 sujets normaux, 5 diabétiques (4 femmes, 1 homme), 3 rhumatisants (1 femme, 2 hommes) et 5 psoriasiques (3 femmes, 2 hommes).

La loi de dominance est inapplicable, même en considérant diabétiques et rhumatisants comme des équivalents du psoriasis.

COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS

I. — De l'hérédité du psoriasis

Sur les 107 familles étudiées, 25 présentent plusieurs psoriasis, soit une incidence familale de 23 %. Dans ces familles, le psoriasis se transmet :

Dans 64 % des cas, en ligne directe.
Dans 56 % des cas, en ligne fraternelle.
Dans 36 % des cas, en ligne de cousinage.

L'affection y est étagée :

Sur 4 générations, 1 fois, avec deux générations de conducteurs.
Sur 3 générations, 7 fois.
Sur 2 générations, 13 fois.
Sur 1 génération, 4 fois.

Nous n'avons ni jumeaux, ni homozygotes dans nos observations. Par contre, par deux fois, nous trouvons des localisations et des formes cliniques identiques chez les psoriasiques d'une même famille.

La loi de dominance s'applique fort bien aux familles sans conducteurs, et, dans les observations avec conducteurs, l'explication est encore bonne à condition d'attribuer à ces derniers sujets un génotype anormal.

La notion de pénétrance permet de comprendre ces génotypes anormaux donnant un phénotype normal et, du même coup, elle rend compte des cas isolés ; ils peuvent provenir quelquefois d'une mutation brusque et plus souvent peut-être ils sont issus d'ascendants à génotypes anormaux non extériorisés. Cette notion de pénétrance fournit une explication plus simple que celle du gêne conditionnel de Cokayne. c'est la seule raison qui explique notre préférence.

II. — Psoriasis et diabète

Si nous considérions seulement le second et le troisième groupe d'observations, les rapports du psoriasis et du diabète pourraient sembler étroits. Ainsi, dans le second groupe, nous relevons 2 diabétiques dans les 13 conducteurs, 1 dans les 26 psoriasiques et 3 parmi les 52 autres sujets. Dans le troisième groupe, nous comptons 5 diabétiques, 5 psoriasiques et 33 sujets normaux. Donc, au total, voici dans ces deux groupes 10 diabétiques, 1 psoriasique diabétique, 30 psoriasiques, et 82 sujets d'apparence normale.

Cela donne une très grosse proportion si l'on se souvient que la fréquence du diabète est, selon les auteurs, de 2 à 4 0/00. La comparaison est d'autant plus intéressante que, rappelons-le, chez 7 psoriasiques pris au hasard, 3 fois la glycémie fut anormalement élevée.

Cependant nous trouvons seulement 6 familles de diabétiques sur 107 ; il y a un seul diabétique sur 170 psoriasiques (122 + 48 dans les familles) et, au total, 11 diabétiques parmi les deux milliers de personnes que comportent toutes les familles étudiées, soit :

$$\frac{11}{2.000} = 5{,}5\ 0/00.$$

proportion à peine plus élevée que la moyenne généralement admise.

De plus, notre maître le professeur agrégé Darnaud se souvient d'avoir vu très peu de psoriasiques chez les nombreux diabétiques qu'il suit et, précise-t-il, il n'en trouve aucun sur 700 diabétiques pris au hasard.

D'autre part, Monsieur Touraine pense que le diabète se transmet en dominance et, depuis les travaux de White et Pinkus, à Harvard University (1934), il est généralement admis que l'hérédité diabétique est de type récessif.

Nous croyons donc que psoriasis et diabète n'ont pas de parenté génétique et que les légères hyperglycémies et glycosuries, relativement fréquentes, entrent dans le cadre des troubles métaboliques qui accompagnent le psoriasis et ne sauraient être assimilées au diabète proprement dit.

III. — Psoriasis et rhumatisme chronique déformant

Les rapports génétiques du psoriasis et du rhumatisme chronique sont eux aussi discutables.

Nous relevons, en effet, 11 psoriasis arthropathiques sur les 170 cas de nos observations, soit :

$$\frac{11 \times 100}{170} = 6{,}47\ \%.$$

Ce pourcentage n'est guère plus élevé que dans la population ordinaire (2 à 4 % selon les auteurs et les pays).

D'autre part, nous trouvons 54 + 11 = 65 rhumatismes dans des familles comportant approximativement 2.000 individus, soit :

$$\frac{65 \times 100}{2.000} = 3{,}2\ \%,$$

moyenne généralement admise dans une population quelconque.

Inversement, parmi 4.000 rhumatisants, Costes note seulement 20 psoriasis.

Nous pensons que l'hypothèse génétique de Monsieur Touraine ne vaut pas d'être retenue, car il n'y a pas davantage de rhumatisme chronique dans les familles de psoriasiques, que dans une population ordinaire. Par contre, le rhumatisme est légèrement plus fréquent chez les psoriasiques. Cette fréquence, les vieilles théories infectieuse et parakératosique l'expliquent aussi bien, sinon mieux que l'hypothèse génétique : La cause commune des deux affections serait infectieuse pour les uns, métabolique pour les autres.

Nous croyons que le psoriasis est une maladie qui se transmet en dominance. Cette maladie comporte de nombreux troubles du métabolisme des lipides, du cholesterol et des sucres et des manifestations cutanées. Ces troubles du métabolisme expliquent la relative fréquence du rhumatisme chez les psoriasiques.

CONCLUSION

1° L'étude de 107 familles de psoriasiques conduit à penser que la loi de dominance s'applique

— avec rigueur pendant 2 à 3 générations dans 16 familles,

— à condition d'admettre l'existence de conducteurs, dans 9 familles.

2° La notion de pénétrance permettrait d'expliquer les cas isolés et les conducteurs.

3° Il ne nous semble pas qu'on puisse affirmer l'existence de liens génétiques directs entre le psoriasis et le diabète d'une part, et le psoriasis et le rhumatisme d'autre part.

Vu :

Le Président de la Thèse,

A. NANTA

Vu :

Le Doyen,

CALVET

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 10 novembre 1947.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

BERNHARDT. — *Annales de dermato.*, 1926, p. 27.
Zbl. F. Haut. U. Beschlechtshr. 27, 1928, p. 500.

BURNIER. — *Presse médicale*, 1942, p. 227.

R. CLEMENT. — *Presse médicale*, 1945, N° 26, p. 359.

COHEN I. — *Dederl. Tijdshr. v. geneesk*, 1946, 9, N° 37, 1153-1154.

COKAYNE. — *Inherited abnormal of the skin*, p. 357, Londres, 1933.

COSTES F. — *Encyclopédie médico-chirurgicale*. — Dermatologie 12.074.

DONNEVITCH. — Lausanne, 1916. *Université*.

DUSAN J. et BONNET. — *Marseille médical*, 1938, p. 400.

ENGELHARDT. — *Med. Klin.*, 1940, p. 911.

ENGMANN. — *J. of cut. and gen. urin. dis.*, 21, 1913.

FRENZEL F. — *Ceska. Dermat.* 18, 1938, p. 161, 199, 242 ; 19, p. 15, 33, 77, 89, 113.

FURST. — *Arch. für Derm. u. Syph.*, 153, 1927, N° 1.

GASTOU et PONTOISEAU. — *Soc. Derm.* 1923, p. 165.

GRAHAM LITTLE. — *Soc. Derm.* Londres, mai 1933.

HECHT Hugo. — *Dermatolog Wochenschriff*, 1930, BDXC, N° 16.

V. HEINER. — *Soc. hongr. dermat. Budapest*, Juin 1936.
— *Dermat. Woch.* 104, N° 8, 1937, p. 247.

HIGOUMENAKIS. — *Ann. helleniques Derm. Vener.* Juin 1939, 1.
— *Dermat. Woch.* 1940, 1er sem., p. 297.

HOFFMANN. — *Arch. Derm. Syph.* 1921, 135.

INCEDAYI C. et OTTENSTEIN B. — *Acta Dermo. Venereol.* 21, 6, 1940, p. 674.

JORDAN. — *A. Derm. Woch.* 1922, p. 150.

JOSLIN. — *Amer. journ. of the med. Sc.* 1934, t. CLXXXVII, p. 1.

LEVY FRANCKEL et ALPERT. — *Journ. med.* Paris, 30 juillet 1936. N° 30, p. 627-629.

LABBE. — *Ann. de Med.* Février 1939.

LORTAT Jacob. — *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syphil.*, 1926, p. 103.

MAGAROT. — *Nouv. Prat. Derm.*, 7, p. 635, Paris 1936.

MAYR J. — *Dermat. Woch.*, 21 mai 1938, t. CVI, N° 21, p. 569-573

MORHART. — *Presse médicale*, N° 25, 1946, p. 365.

NAEGELI O. — *Schweizer Med. Woch.* 1938, 2e sem., p. 841.

NARDELLI L. — 24 *réun. d. soc. ital. di derm. et sifil.* Rome, 24 avril 1928.

NILES. — *Med. journ. and Rec.* 133, 21 janv. 1931. p. 80.

RAVAUT P., BITH et DUCOURTIOUX. — *Bull. Soc. Fr. derm. et Syphil.*, 14 juin 1925, p. 275.

RICHTER. — *Berlin derm. ges.* 12 fév. 1935 ; *Dermat Woch.* 100, N° 17, 27 avrli 1935, p. 492.

SHAMBERG. — *The Journal of the americ. med. assoc.*, 1924, 18 octobre, p. 124.

ROMANUS T. — *Acta dermo. venereologica*, 1945, 25. suppl. 12 ; — Monographie, Upsel, 1945.

TOURAINE. — *Bull. Soc. Fr. derm.*, 10 oct. 1940, p. 219 ; 30 déc. 1941, 8 janv. 1942, p. 33 ; *Revue médicale Franç.*, N° 11, 1944 ; *Act. derm. venereo.*, 1944, I, p. 54 ; *Presse médicale*, 20 oct. 1945, 7 sept. 1946.

WILLIAMS. — *Amer. journ. of the med. science*, 1916, p. 396-406.

WHITE, JOSLIN et PINKUS. — *The Journ. of americ. med. assoc.*, 14 juillet 1934.

ALBI Imprimerie-Reliure des Orphelins-Apprentis — 1947